

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **63230640 A**(43) Date of publication of application: **27.09.88**

(51) Int. Cl.

A61K 47/00
A61K 9/06
(21) Application number: **62065297**(22) Date of filing: **19.03.87**(71) Applicant: **SHISEIDO CO LTD**
(72) Inventor: **MIYAZAWA KIYOSHI**
CHIBA TADAHIRO
IWATA YUHEI
TAMAOKI SHUYA
**(54) TRANSCUTANEOUS ABSORBEFACIENT AND
 EXTERNAL DRUG FOR SKIN CONTAINING SAID
 ABSORBEFACIENT**
(57) Abstract:

PURPOSE: To obtain a transcutaneous absorbefacient having excellent absorbefacient effect of drug active component and satisfiable safety and feeling to the skin, by using an anionic surfactant and a nonionic surfactant free from nitrogen atom in the molecule as active components.

CONSTITUTION: The objective agent contains one or more kinds of anionic surfactants (e.g. fatty acid soap,

ether carboxylic acid and its salt, alkylsulfonic acid salt and sulfosuccinic acid salt) and one or more kinds of nonionic surfactants free from nitrogen atom in the molecule (e.g. sorbitan monooleate and sorbitan monoisostearate) as active components. The drug active component to increase its activity by the use of the above transcutaneous absorbefacient is e.g. predonisolone, indomethacin and chlorpheniramine. The drug active component can be quickly absorbed through the skin by mixing with the absorbefacient and applying to the skin.

COPYRIGHT: (C)1988,JPO&Japio

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭63-230640

⑬ Int. Cl.⁴

A 61 K 47/00
9/06

識別記号

306

庁内整理番号

E-6742-4C
F-6742-4C

⑭ 公開 昭和63年(1988)9月27日

審査請求 未請求 発明の数 2 (全6頁)

⑮ 発明の名称 経皮吸収促進剤及びこれを含有する皮膚外用製剤

⑯ 特 願 昭62-65297

⑰ 出 願 昭62(1987)3月19日

| | | |
|---------|---------|---------------------------------|
| ⑱ 発 明 者 | 宮 沢 清 | 神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株式会社資生堂研究所内 |
| ⑱ 発 明 者 | 千 葉 忠 弘 | 神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株式会社資生堂研究所内 |
| ⑱ 発 明 者 | 岩 田 佑 平 | 神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株式会社資生堂研究所内 |
| ⑱ 発 明 者 | 玉 置 修 哉 | 神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株式会社資生堂研究所内 |
| ⑲ 出 願 人 | 株式会社資生堂 | 東京都中央区銀座7丁目5番5号 |

明 細 書

1. 発明の名称

経皮吸収促進剤及びこれを含有する皮膚外用製剤

2. 特許請求の範囲

1. アニオン性界面活性剤の一種又は二種以上と、分子内に窒素原子を有さない非イオン性界面活性剤の一種又は二種以上とを有効成分とする薬効成分の経皮吸収促進剤。

2. 薬効成分と、アニオン性界面活性剤の一種又は二種以上と、分子内に窒素原子を有さない非イオン性界面活性剤の一種又は二種以上とを含有することを特徴とする皮膚外用製剤。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は経皮吸収促進剤及び該経皮吸収促進剤成分を含有する皮膚外用製剤に関する。更に詳しくは、アニオン性界面活性剤の一種又は二種以上と、分子内に窒素原子を有さない非イオン性界面活性剤の一種又は二種以上とを有効成分とする経

皮吸収促進剤、及び該経皮吸収促進剤と薬効成分とを含有する皮膚外用製剤に関する。

〔従来の技術〕

従来から薬効成分の投与方法としては、経口投与や注射による投与等がひろく行なわれてきた。しかしながら経口投与の場合には吸収が不十分であったり、効果の持続をはかるために一時的に必要以上に高い体内濃度になったり、胃腸障害や食欲不振等の副作用をひきおこすなどの欠点があった。又、注射による投与で吸収は速ではあるが医師等の専門家が必要であった。

近年このような副作用や欠点を改善するために経皮投与方法による外用製剤が開発されてきている。しかしそのような外用製剤においても、未だ充分な経皮吸収性が得られない場合が多く満足できる状態とは言いがたい。

すなわち皮膚の表面は皮膚角質層と呼ばれ、本来、体外からの異物の侵入を防衛するバリアーとしての生理的機能を有するものであるため、ただ単に従来外用製剤に常用されてきた基剤中に薬効

成分を配合しただけでは、十分な経皮吸収性が得られない。

これを改良するために近年、各種の経皮吸収促進剤が提案されている。例えば、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、メチルデシルスルホキシド等が公知であるが、これらのものは経皮吸収促進効果、安全性、使用感の点で十分なものとは言いがたい。

[発明が解決しようとする問題点]

本発明者等は上記問題点に鑑み、薬効成分の経皮吸収促進効果に優れ、かつ安全性、使用感の点でも満足できる経皮吸収促進剤を開発すべく鋭意研究した結果、本発明を完成するに至った。

[問題点を解決するための手段]

すなわち本発明は、アニオン性界面活性剤の一種又は二種以上と、分子内に窒素原子を有さない非イオン性界面活性剤の一種又は二種以上とを有効成分とする薬効成分の経皮吸収促進剤、及び所望の薬効成分と上記経皮吸収促進剤成分とを含有することを特徴とする皮膚外用製剤である。

一方、分子内に窒素原子を有さない非イオン性界面活性剤としては、例えば、ソルビタンモノオレエート、ソルビタンモノイソステアレート、ソルビタンモノラウレート、ソルビタンモノバルミテート、ソルビタンモノステアレート、ソルビタンセスキオレエート、ソルビタントリオレエート、ペンタ-2-エチルヘキシル酸ジグリセロールソルビタン、テトラ-2-エチルヘキシル酸ジグリセロールソルビタン等のソルビタン脂肪酸エステル類、モノ硬実油脂肪酸グリセリン、モノエルカ酸グリセリン、セスキオレイン酸グリセリン、モノステアリン酸グリセリン、モノステアリン酸グリセリンリンゴ酸等のグリセリンポリグリセリン脂肪酸類、モノステアリン酸プロピレングリコール等のプロピレングリコール脂肪酸エステル類、硬化ヒマシ油誘導体、グリセリンアルキルエーテル等の親油性非イオン界面活性剤、ポリオキシエチレン(以下、POEという)ソルビタンモノオレエート、POEソルビタンモノステアレート、POEソルビタンモノオレエート、POEソルビタンテトラオ

以下、本発明の構成について詳述する。

上記アニオン性界面活性剤としては、カルボン酸基、スルホン酸基、硫酸エステル基、リン酸エステル基を分子内に一種又は二種以上有するアニオン性界面活性剤が挙げられる。カルボン酸基を有するものとしては脂肪酸セッケン、エーテルカルボン酸およびその塩、アミノ酸と脂肪酸の縮合物等のカルボン酸塩等を、又、スルホン酸塩を有するものとしては、アルキルスルホン酸塩、スルホコハク酸、エステルスルホン酸塩、アルキルアリル及びアルキルナフタレンスルホン酸塩、N-アシルスルホン酸塩、ホルマリン縮合系スルホン酸塩等を、硫酸エステル基を有するものとしては、硫酸化油、エステル硫酸塩、アルキル硫酸塩、エーテル硫酸塩、アルキルアリルエーテル硫酸塩、アミド硫酸塩等を、リン酸エステル基を有するものとしては、アルキルリン酸塩、アミドリリン酸塩、エーテルリン酸塩、アルキルアリルエーテルリン酸塩等を挙げることができる。これらの中から一種または二種以上が任意に選択される。

レエート等のPOEソルビタン脂肪酸エステル類、POEソルビットモノラウレート、POEソルビットモノオレエート、POEソルビットペンタオレエート、POEソルビットモノステアレート等のPOEソルビット脂肪酸エステル類、POEグリセリンモノステアレート、POEグリセリンモノイソステアレート、POEグリセリントリオイソステアレート等のPOEグリセリン脂肪酸エステル類、POEモノオレエート、POEジステアレート、POEモノジオレエート、ジステアリン酸エチレングリコール等のPOE脂肪酸エステル類、POEラウリルエーテル、POEオレイルエーテル、POEステアリルエーテル、POEベヘニルエーテル、POE2-オクチルドデシルエーテル、POEコレスタノールエーテル等のPOEアルキルエーテル類、POEオクチルフェニルエーテル、POEノニルフェニルエーテル、POEジノニルフェニルエーテル等のPOEアルキルフェニルエーテル類、ブルロニック等のブルロニック型類、POE・POPセチルエーテル、POE・POP2-デシルテトラデシルエーテル、POE・POPモノブチルエーテル、POE・POP水添ラ

ノリン、POE・POPグリセリンエーテル等のPOE・POPアルキルエーテル類、ジグリセリンモノオレート、ヘキサグリセリンステアレート、デカグリセリンモノオレート等のグリセロールまたはポリグリセロールの脂肪酸エステル、テトロニック等のテトラPOE・テトラPOPエチレンジアミン縮合物類、POEヒマシ油、POE硬化ヒマシ油、POE硬化ヒマシ油モノイソステアレート、POE硬化ヒマシ油トリイソステアレート、POE硬化ヒマシ油マレイン酸等のPOEヒマシ油硬化ヒマシ油誘導体、POEソルビットミツロウ等のPOEミツロウ・ラノリン誘導体、POEプロピレングリコール脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、POEノニルフェニルホルムアルデヒド縮合物等の親水性非イオン界面活性剤が挙げられる。

上記アニオン性界面活性剤と分子内に窒素原子を有さない非イオン性界面活性剤との割合は、分子比で20:1ないしは1:20、好ましくは10:1ないしは1:10である。

上記の経皮吸収促進剤の利用によって薬効が増

大し得る薬効成分としては、以下のものが例示される。

すなわち、プレドニゾロン、デキサメタゾン等のステロイド系抗炎症剤、インドメタシン、フルフェナム酸、メフェナム酸等の非ステロイド系抗炎症剤、クロルフェニラミン、ジフェンヒドラミン、プロメタジン等の抗ヒスタミン剤、スルファモノメトキシシン、スルファメチゾール等のサルファ剤。ペニシリン、セファロスポリン、エリスロマイシン、テトラサイクリン、クロラムフェニコール、ストレプトマイシン等の抗生物質、ナフチオメート、クロトリマゾール等の抗真菌剤、5-フルオロウラシル、シクロホスファミド、ブスルファン、アクチノマイシン等の抗悪性腫瘍剤、モルヒネ、コデイン、ナロルフィン、ペンタゾシン、アスピリン、アセトアニリド、アミノピリン等の鎮痛剤、プロスタグランジン類製剤、バルビタール、チオペンタール等の催眠剤及び鎮静剤、クロルプロマジン、レセルピン、クロルジアゼポキシド等の向精神病剤、クロルゾキサゾン、

レボドパ等の抗パーキンソン病剤、ジキトキシシン、ジゴキシシン等の強心剤、塩酸プロカイナムド、塩酸プロプラノール等の抗不整脈剤、ジピリダモール、亜硝酸アミル等の抗狭心症剤、ジアゾキサイド、ミノキシジル、レセルピン、硝酸グアネチジン等の抗高血圧剤、パラアミノベンゾエートエステル等の紫外線抑制剤、ハイドロキノン、ビタミンCエステル類、パラハイドロキシシンナメート等のメラニン生成抑制剤、8-メトキシソラーレン等の乾せんPUVA治療剤、ビタミンA、ビタミンE、ビタミンC等のビタミン類、インシュリン、エストラジオール、メチルテストステロン等のホルモン剤、診断薬、パッチテスト用アレルゲン、防虫剤、殺虫剤、あるいは保湿剤、角質柔軟剤、染毛剤などの薬効成分である。

これらの薬効成分は、本発明の経皮吸収促進剤中に混合して用いて皮膚に塗布することにより、速に皮膚に吸収される。局所作用を目的とする薬効成分であれば、皮膚内に深く浸透して優れた効果を発揮し、全身作用を目的とする薬効成分であ

れば、薬効成分が血中に移行するので同様に優れた効果を発揮する。

使用対象は、当然のことながら人間であるが、その他動物用としても有効である。

薬効成分の配合量は、所望の薬効を奏するに十分な量であればよく、それは薬効成分の種類、患者の体重、症状等によって異なるものであり、一概にはいえないが、概ね薬効成分1重量に対して、経皮吸収促進剤0.001-50重量である。

上記の経皮吸収促進剤は、薬効成分を適宜混合してそのまま用いてもよいが、使用感触や適用のしやすさ等を勘案して、一般的には構成成分を適当な皮膚外用製剤中、例えばクリーム製剤、軟膏製剤、ゲル製剤、ローション製剤、乳剤、粘着テープ剤等の基剤中に配合して用いられる。

その場合の各々の構成成分の配合量は、同じく薬効成分の種類等によって異なるが、概ね以下の範囲が好ましい配合量範囲である。すなわち、アニオン性界面活性剤及び分子内に窒素原子を有さない非イオン性界面活性剤の合計配合量が外用製

剤中0.001~10重量%、より好ましくは0.01~5重量%。薬効成分は0.001~10重量%、より好ましくは0.01~5重量%。また、アニオン性界面活性剤と、分子内に窒素原子を有さない非イオン性界面活性剤との割合は前述した割合、すなわち分子比で20:1ないしは1:20、好ましくは10:1ないしは1:10の割合が、そのまま適用される。

本発明に係る薬効成分の経皮吸収促進外用製剤中には、上記の必須構成成分の他に一般的に医薬品、医薬部外品、化粧品等の配合される成分を配合することができる。それらの成分としては多価アルコール、油分、ワックス、酸、アルカリ、カチオン界面活性剤、ノニオン界面活性剤、アニオン界面活性剤、両性界面活性剤、粉末、顔料、染料、防腐防ばい剤、酸化防止剤、紫外線吸収剤、キレート剤、水溶性高分子、モンモリロナイト、アルコール、溶媒、香料等が挙げられる。

〔実施例〕

つぎに実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれら実施例にのみ限定されるものではない。

ののではない。

実施例1 クリーム

| | |
|------------------|--------|
| (1)デキサメタゾン | 0.025% |
| (2)プロピレングリコール | 8.0 |
| (3)グリセリン | 5.0 |
| (4)流動パラフィン | 1.0 |
| (5)アジピン酸ジイソプロピル | 3.0 |
| (6)ミリスチル硫酸ナトリウム | 2.5 |
| (7)ソルビタンモノオレエート | 1.0 |
| (8)グリセリンモノ脂肪酸 | |
| エステル | 1.5 |
| (9)防腐剤 | 適量 |
| (10)粘土鉱物(ベントナイト) | 6.0 |
| (11)精製水 | 残余 |

〔製法〕

(5)に(1)、(4)、(8)、(9)を添加し、70℃に加温し、溶解混合する。これを組成物(A)とする。(11)の一部に(6)、(7)を加え溶解し、更に(2)、(3)を添加混合する。これを組成物(B)とする。温度を70℃に保ち、組成物(B)を攪拌しながら、

組成物(A)を徐々に添加し、予備乳化した後、ホモミキサーで乳化する。

これを、あらかじめ(11)の残部に(10)を添加分散しておいたものに攪拌しながら加え、冷却しクリームを得た。

比較例1 クリーム

| | |
|-----------------|--------|
| (1)デキサメタゾン | 0.025% |
| (2)プロピレングリコール | 8.0 |
| (3)グリセリン | 5.0 |
| (4)流動パラフィン | 1.0 |
| (5)アジピン酸ジイソプロピル | 3.0 |
| (6)グリセリンモノ脂肪酸 | |
| エステル | 1.5 |
| (7)防腐剤 | 適量 |
| (8)粘土鉱物(ベントナイト) | 6.0 |
| (9)精製水 | 残余 |

〔製法〕

実施例1に準ずる。

試験例

実施例1及び比較例1で調整したクリームにつ

いて、血管収縮作用を比較した。

すなわち、健康人男子10名の上背部に、実施例1及び比較例1で調整したクリーム、更に前記2種類のクリームでデキサメタゾンを含まないクリームそれぞれをランダムに割り付け、パッチテスト用絆創膏(鳥居薬品製)を用いて塗布し、密封貼付した。4時間後絆創膏をはがし、試料を除去し、更に4時間放置した後判定した。

判定基準は、ステロイドの血管収縮作用に伴う蒼白現象により「著明な蒼白現象」(スコア2)、「明らかな蒼白現象」(スコア1)、「微弱な蒼白現象」(スコア0.5)、「変化なし」(スコア0)として各基剤別に平均スコアを求めた。

結果を表-1に示す。

表-1

| 基 剤 | 4 時間後の平均スコア |
|--------------------|-------------|
| 実 施 例 1 | 1.4 |
| 比 較 例 1 | 1.0 |
| 実施例1よりデキサメタゾンを除いた系 | 0 |
| 比較例1よりデキサメタゾンを除いた系 | 0 |

表より明らかな様に実施例1のクリームが血管収縮作用に優れていることがわかる。

実施例2 ゲル

| | |
|-----------------|------|
| (1)インドメタシン | 1.0% |
| (2)エチルアルコール | 50.0 |
| (3)カルボキシビニルポリマー | 1.2 |
| (4)ポリオキシエチレン | |
| (40モル付加)硬化ヒマシ油 | 1.5 |

| | |
|-----------------|------|
| (5)ジイソプロパノールアミン | 0.35 |
| (6)精製水 | 残余 |

〔製法〕

実施例2に準ずる。

比較例3

市販のインドメタシン1%含有の軟膏（ゲル状外用剤）。

試験例

上記ゲル基剤について、カラゲニン浮腫抑制率試験によりその薬効を調べ比較した。

すなわち、生後6週令のウイスター系雄性ラット5匹を1群とし、まず、各群のラットの右後肢容積を、ラット後肢足腫浮腫容積測定装置KM-357（夏目製作所製）を用いて、測定し、その後、試料0.2gをラットの右後肢に塗布する。2時間後に、同部位に1%カラゲニンナトリウム塩0.05mlを皮下に注射し、カラゲニンナトリウム塩注射3時間後に右後肢容積を測定し、試料塗布前の右後肢容積との差を足浮腫容積とし、下式により足浮腫抑制率を算出した。

| | |
|---------------------|------|
| (5)ドデシル硫酸ナトリウム | 0.7 |
| (6)モノラウリルリン酸ナトリウム | 0.6 |
| (7)ソジウムラウリル | |
| イソチオネート | 0.7 |
| (8)POEソルビタンモノステアレート | 2.3 |
| (9)ショ糖脂肪酸エステル | 1.5 |
| (10)ジイソプロパノールアミン | 0.35 |
| (11)精製水 | 残余 |

〔製法〕

(5)、(6)、(7)、(8)、(9)を(11)に溶解した後、(3)をよく分散する。これを、(2)に(1)、(4)を添加溶解したものに加え、よく混合する。更に、この混合物に(10)を添加し、よく攪拌混合しゲルを得た。

比較例2

| | |
|-----------------|------|
| (1)インドメタシン | 1.0% |
| (2)エチルアルコール | 50.0 |
| (3)カルボキシビニルポリマー | 1.2 |
| (4)ポリオキシエチレン | |
| (40モル付加)硬化ヒマシ油 | 1.5 |

$$\text{足浮腫抑制率 (\%)} = \frac{V_c - V_t}{V_c} \times 100$$

ただし、 V_c 及び V_t は、それぞれコントロール群（被験試料無塗布）、被験試料塗布群の平均足浮腫容積を示す。

上記の試験結果を表-2に示す。

表-2

| | カラゲニン足浮腫抑制率 (%) |
|------|-----------------|
| 実施例2 | 48.3 |
| 比較例2 | 11.2 |
| 比較例3 | 8.5 |

表より明らかなように、実施例2のゲル基剤は、カラゲニン浮腫抑制作用に優れている事がわかる。

実施例3

| | |
|------------|------|
| (1)ハイドロキノン | 1.0% |
|------------|------|

(2) N-ラウロイル
グルタミン酸ナトリウム 1.2

(3) ポリオキシエチレン
(15モル付加)ステアリルエーテル 1.6

(4) 精製水 残余
[製法]

(2)、(3)を(4)に溶解した後、(1)を添加し、よく攪拌溶解し試料とした。

比較例4

(1) ハイドロキノン 1.0%

(2) 精製水 残余

[製法]

実施例3に準ずる。

比較例5

(1) ハイドロキノン 1.0%

(2) 尿素 5.0

(3) 精製水 残余

[製法]

実施例3に準ずる。

試験例

一群3匹のヘアレスマウス背部皮膚に、島居パッチテスト用絆創膏(径1.6cm)にて、試料100μlを貼付した。絆創膏の上にスポンジを置き、更にゴムの薄膜で被覆し、絆創膏を密着するようにした。塗布後、直ちにプラスチック製の密封容器中に入れ、空気を送り、呼気排泄される炭酸ガスをモノエタノールアミンの50%メタノール溶液に吸収させた。

塗布後、24及び48時間で塗布部の絆創膏を除去し、絆創膏中の活性を測定した。次いで塗布部をセロハンテープで8回ストリッピングを行ない、セロテープに接着した角層中の活性を測定した。その後、動物は屠殺し塗布部の皮膚を剝離し、皮膚中の活性を測定した。残った全身は0.5N水酸化ナトリウム水溶液30gを加えて、ブレンダーにてホモジネートとし、この一定量を採取し、活性を測定した。また、所要時間までに排泄された糞、及び尿は回収し、活性を測定した。

ここでは、呼気排泄量、糞・尿排泄量、及び体内貯留量の和をもって体内経皮吸収量とした。

上記の試験結果を表-3に示す。

表-3

| | 体内経皮吸収量(%) |
|------|------------|
| 実施例3 | 21.8 |
| 比較例4 | 4.9 |
| 比較例5 | 4.6 |

(48時間後)

[発明の効果]

本発明に係る経皮吸収促進剤及び皮膚外用製剤は、薬効成分の経皮吸収促進効果に優れ、かつ安全性、使用感触も良好な経皮吸収促進剤である。

特許出願人 株式会社 資生堂